

M E D I C U S

ISSN 1409-6366

UDC 61

Vol · XII (2) · Dhjetor 2009



PËRMBAJTJE

Fjala Jonë

Çka është specifike për mjekësinë?

Remzi Izairi

PUNIM BURIMOR SHKENCOR

Uji mineral natyral i ambalazhuar në shishe

Luljeta Leno, Dorina Ago, Magdalena Cara, Besim Agolli

Menaxhimi i pacientëve pediatrik me faringit me streptokok beta-hemolitik të grupit A. Morbiditeti, Incidenca, Prevalenca, Komplikimet dhe trajtimi i fëmijëve të hospitalizuar në Elbasan, Shqipëri.

Edmont Laho, Gjeorgjina Kuli-Lito

Koristënie na Framingham-oviot model za identifikuvanje pacienti so dijabetes tip 2 za primarna prevencija na koronarna arteriska bolest so statini

Антонио Георгиев, Ивица Смоковски, Кристина Павловска, Даниела Георгиева

Намалување на апсолутниот ризик за коронарна артериска болест кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 определен со UKPDS модел по 6 месеци од воведувањето инсулинска терапија

Ивица Смоковски, Антонио Георгиев, Кристина Павловска, Даниела Георгиева

Përmbajtja e metanolit në rakitë e prodhuara në mënyrë tradicionale në rrethin e

Përmetit

Lindita Molla, Donika Boçari

Helminet vdekjeprurëse nga Fostoksina (2000- 2004)

Zana Bruci, Anesti Vako

Infeksionet nosokomiale të traktit urinar, një burim i rëndësishëm mikrorganizmash polirezistentë në QSU të Tiranës

Gentian Kasmi, Betim Byku, Irena Kasmi

НАМАЛУВАЊЕ НА АПСОЛУТНИОТ РИЗИК ЗА КОРОНАРНА АРТЕРИСКА БОЛЕСТ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2 ОПРЕДЕЛЕН СО UKPDS МОДЕЛОТ ПО 6 МЕСЕЦИ ОД ВОВЕДУВАЊЕТО ИНСУЛИНСКА ТЕРАПИЈА

Ивица Смоковски¹, Антонио Георгиев², Кристина Павловска³, Daniela Georgieva⁴

¹Ново Нордиск Скопје

²Универзитетска клиника за кардиологија, Медицински факултет Скопје

³Институт за МЕП физиологија и антропологија, Медицински Факултет Скопје

⁴Универзитетска Клиника за Ортопедски болести, Медицински факултет, Скопје



Ивица Смоковски, лекар, магистер

Уч. Видоје Смилевски Блато 30-1/8, МК-1000, Скопје

Тел: +389 70 35 93 92

e-mail: ivica.smokovski@gmail.com

РЕЗИМЕ: Цел: Да се утврди разликата во 10-годишниот апсолутен ризик за коронарна артериска болест (КАБ) кај пациенти со дијабетес мелитус (ДМ) тип 2 со отсутно кардиоваскуларно заболување (КВЗ), отсутна микроалбуминурија и некористење статинска терапија преку UKPDS моделот пред и 6 месеци по поставувањето инсулинска терапија, како и да се утврди бројот на пациенти кај кои е потребно воведување статинска терапија по 6 месеци од воведувањето инсулинска терапија. **Материјал и методи:** Опсервациона, крос-секциона студија на 516 пациенти со ДМ тип 2 без КВЗ, без микроалбуминурија и без користење статинска терапија пред и 6 месеци по воведувањето инсулинска терапија. **Резултати:** Средната вредност на 10-годишниот апсолутен ризик за коронарна артериска болест (КАБ) определен со UKPDS моделот по воведувањето инсулинска терапија беше значително понизок во однос на ризикот пред воведувањето инсулинска терапија (15.6 ± 10.1 наспроти $20.3 \pm 12.3\%$, $p < 0.001$). Кај значителен број од пациентите ($n=187$; 36.2%) беше идентификуван покачен ризик ($>15\%$) и вкупен холестерол ≥ 5 ммол/ по 6 месеци инсулинска терапија. **Заклучок:** Примената на UKPDS моделот на испитуваната кохорта од пациенти со ДМ тип 2 без КВЗ и без микроалбуминурија кои не користеа статинска терапија идентификување намалување на средниот 10-годишен ризик за КАБ по 6 месеци од воведувањето инсулинска терапија и ја потврди потребата од примарна превенција на КАБ со статинска терапија кај 187 пациенти (36.2%) од испитуваната кохорта. **Клучни зборови:** кардиоваскуларно заболување, дијабетес мелитус тип 2, инсулинска терапија, UKPDS

Medicus 2009, Vol. XII (2):

ВОВЕД

Кардиоваскуларните заболувања (КВЗ) се водечка причина за високот инвалидитет, морбидитет и морталитет во развиените и земјите во развој и значително придонесуваат за ескалирачките здравствени трошоци (1). Од друга страна епидемиолошките студии покажуваат линеарна асоцијација меѓу покачените нивоа на гликемија и ризикот за развој на КВЗ. Оваа асоцијација е од огромно значење имајќи ги во предвид епидемиските размери што ги достигнува дијабетес мелитус (ДМ) тип 2 и фактот што најголемиот број несакани исходи на дијабетесот се резултат на васкуларните компликации (2, 3, 4, 5, 6).

Моделите за проценка на апсолутниот ризик беа развиени за да се идентификува нивото на кардиоваскуларен ризик при кое е оправдано воведувањето терапија имајќи ја во предвид интеракцијата на мултиплните кардиоваскуларни ризик фактори. Нивото се одредува врз основа на бројот на пациенти потребни да се третираат за да се превенира еден настан на КВЗ, делот од популацијата на кој е потребен третман, односот чинење-ефективност на третманот и вкупното чинење на третманот (7). Нивото на кое би се интервенирало во однос на примарната превенција е делумно финансиска, а делумно политичка одлука.

Неодамна групата UKPDS го публикуваше моделот на UKPDS за пресметување на ризикот за КАБ кај пациентите со ДМ тип 2, дефиниран како фатален или нефатален миокарден инфаркт или ненадејна смрт. United Kingdom Prospective Diabetes Study е историска рандомизирана контролирана студија што покажа дека интензивниот третман и на гликемијата и на крвниот притисок може да го намали ризикот од дијабетични компликации кај лицата со ДМ тип 2 (8, 9). Дополнително на фактот што понуди одговори на многу прашања околу третманот на ДМ тип 2, кохортата од 5,102 пациенти во UKPDS, следени просечно 10.7 години, обезбеди одлична можност да се опише природниот тек на третираното заболување. Врз основа на студијата изработен е параметриски модел за проценка на апсолутниот ризик што во себе ги содржи ефектите на мултиплните ризик фактори, за разлика од претходно публикуваните студии за проценка на релативните ризици (10, 11). Ова е прв модел за проценка на ризикот за КАБ специфично кај дијабетес и вклучува ризик фактори кои се смета дека се значајни за пресметувањето на ризикот за КАБ кај дијабетес, како што се HbA_{1c}, траење на дијабетес и возраст на која е дијагностициран дијабетесот (12). Спротивно на моделите за проценка на ризикот од КАБ базирани на Framingham-овата кохорта каде се користи дихотомна варијабла за гликемијата, во овој модел HbA_{1c} претставува континуирана варијабла, а возраста е заменета со двете варијабли специфични за дијабетесот: траење на дијабетесот и возраст на која е дијагностициран дијабетесот базирано на претходните анализи на UKPDS групата за важноста на ваквата дистинкција во однос на дијабетичните компликации (13).

Ефикасноста на хиполипемичната терапија од класата 3-хидрокси-3-метил-глутарил коензим А редуктаза инхибиторите (статици) во третманот на дијабетичната дислипидемија, а со тоа и во намалувањето на ризикот од васкуларните заболувања кај дијабетичната популација, беше демонстрирана во големи студии за примарна и секундарна превенција на КВЗ. Статините би можеле да имаат поволен ефект во намалувањето на концентрацијата на атерогените мали, густе LDL частици.

ЦЕЛ И НА ТРУДОТ

Примарната цел беше да се утврди разликата во 10-годишниот апсолутен ризик за коронарна артериска болест (КАБ) кај пациенти со ДМ тип 2 со отсутно КВЗ, отсутна микроалбуминурија и некористење статинска терапија, преку користење на UKPDS моделот пред и 6 месеци по поставувањето на инсулинска терапија.

Секундарна цел беше да се утврди бројот на пациенти кај кои е потребно воведување статинска терапија по 6 месеци од воведувањето инсулинска терапија, земајќи како критериум 10-годишен апсолутен ризик за КАБ $>15\%$ и вкупен холестерол ≥ 5 mmol/l.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Ова е опсервациона, крос-секциона студија во која беше анализирана кохорта од 516 пациенти со ДМ тип 2 со отсутно КВЗ, отсутна микроалбуминурија и некористење статинска терапија кај кои беше направена проценка на 10-годишниот апсолутен ризик за КАБ со користење на UKPDS моделот пред и 6 месеци по воведувањето инсулинска терапија.

Моделот за проценка UKPDS ги вклучува следниве ризик фактори: возраст при дијагноза на дијабетесот, траење на дијабетесот, пол, расна припадност, пушење, систолен крвен притисок, HbA1c, вкупен холестерол и HDL холестерол. Категоризацијата на 10-годишниот апсолутен ризик за КАБ беше направена при вкупен холестерол ≥ 5 mmol/l и ниво на ризик повисоко од 15% како критериум за воведување статинска терапија.

Од статистичките анализи користен е t-тестот за парувани примероци, при што беше земена вредност $p < 0.05$ за статистички сигнификантна.

РЕЗУЛТАТИ

Разликата во кардиоваскуларните ризик фактори на испитуваната кохорта (вкупен број пациенти во кохортата $n=516$; средна возраст пред поставување на инсулинска терапија 54.7 ± 7.1 години; средно траење на дијабетесот пред поставување на инсулинска терапија 6.3 ± 4.8 години; пушачи $n=91$, 17.6%), како и разликата помеѓу 10-годишниот апсолутен ризик за КАБ преку користење на UKPDS моделот пред и 6 месеци по воведувањето инсулинска терапија, се прикажани на Табела 1.

Табела 1

Кардиоваскуларните ризик фактори и ризикот за КАБ одреден со UKPDS моделот на испитуваната кохорта пред и 6 месеци по воведувањето инсулинска терапија

Карактеристики на испитуваната кохорта	Пред воведувањето инсулинска терапија	6 месеци по воведувањето инсулинска терапија	p
HbA1c (%) *	9.5 ± 2.0	7.6 ± 1.5	<0.001
Систолен КП (mmHg) *	140.6 ± 19.6	137.9 ± 16.4	<0.005

Дијастолен КП (mmHg) *	87.2 ± 9.6	85.8 ± 8.2	<0.005
BMI (kg/m ²) *	27.8 ± 5.0	28.3 ± 4.8	<0.001
Вк. холестерол (mmol/l) *	5.9 ± 1.2	5.8 ± 1.0	<0.001
LDL (mmol/l) *	3.5 ± 1.0	3.4 ± 0.9	<0.005
HDL (mmol/l) *	1.3 ± 0.6	1.3 ± 0.5	NS
Ризик за КАБ според UKPDS (% за 10 години)*	20.3 ± 12.3	15.6 ± 10.1	<0.001

* Средна вредност ± стандардна девијација

Од Табела 1 се уочува статистички сигнификантно подобрување на гликемиската контрола по воведувањето инсулинска терапија изразено преку сигнификантно намалување на HbA1c. Статистички сигнификантно намалување по воведувањето инсулинска терапија се забележува и кај систолниот и дијастолниот крвен притисок, вкупниот и LDL холестеролот, додека нема промена кај HDL холестеролот. Статистички сигнификантно зголемување се забележува кај индексот на телесна маса (BMI-Body Mass Index). Средната вредност на 10-годишниот апсолутен ризик за КАБ определен со UKPDS моделот по 6 месеци од воведувањето инсулинска терапија беше статистички сигнификантно понизок во однос на ризикот пред воведувањето инсулинска терапија (15.6 ± 10.1 наспроти 20.3 ± 12.3%, p<0.001).

Дистрибуцијата на пациентите со вкупен холестерол ≥5 mmol/l и ниво на ризик >15% по воведувањето инсулинска терапија е прикажана на Табела 2.

Табела 2

Дистрибуција на пациентите од испитуваната кохорта според нивото на ризик по 6 месеци од воведувањето инсулинска терапија

Вк. холестерол ≥5 mmol/l		
Мажи	Жени	Вкупно
101/226 (44.7%)	86/290 (29.7%)	187/516 (36.2%)

* Средна вредност ± стандардна девијација

Од Табела 2 може да се уочи дека по 6 месеци од воведувањето инсулинска терапија беа идентификувани n=187 пациенти (36.2%) со покачен ризик (>15%) и вкупен холестерол ≥5 mmol/l, со повисок процент кај машкиот пол (44.7% наспроти 29.7%).

ДИСКУСИЈА И ЗАКЛУЧОК

Концептот на одредување кардиоваскуларен ризик е од исклучителна важност за одредување на потребата од третман за превенција на КАБ. Мултиплините ризик фактори придонесуваат за појавата на KB3, при што постои нивна интеракција која може мултипликативно да го зголеми ризикот за КАБ. Важноста на овој концепт доаѓа од фактот што ризикот претставува континуум и не постои егзактна вредност при која третманот е индициран по автоматизам, а од друга страна овозможува целта да биде намалување на вкупниот ризик при што доколку не може да се достигне целната вредност за одреден ризик фактор, вкупниот ризик може да се намали со понатамошно намалување на другите ризик фактори (1).

Во оваа студија за определување на кардиоваскуларниот ризик кај пациенти со дијабетес тип 2 со UKPDS моделот очекувано беше одреден многу висок среден 10-годишен апсолутен ризик за КАБ од $15.6 \pm 10.1\%$ и по 6 месеци од воведувањето инсулинска терапија. Имајќи во предвид дека моделот вклучува варијабли специфични за дијабетесот, подобрувањето на гликемиската контрола по 6 месеци од воведувањето инсулинска терапија (HbA_{1c} по 6 месеци $7.6 \pm 1.5\%$ наспроти $9.5 \pm 2.0\%$ на почетокот, $p < 0.001$) беше асоцирано со сигнификантно намалување на средниот 10-годишен ризик за КАБ (15.6 ± 10.1 наспроти $20.3 \pm 12.3\%$, $p < 0.001$).

Кај значителен број пациенти од испитуваната кохорта ($n=187$; 36.2%) беше идентификуван ризик $>15\%$ и вкупен холестерол ≥ 5 mmol/l по 6 месеци од воведувањето инсулинска терапија што претставува праг за воведување интензивен третман на кардиоваскуларните ризик фактори за превенција на КАБ (1). Во овој случај се јавува значителна разлика во однос на авторитетите кои го сметаат дијабетесот за ризик еквивалент на коронарното срцево заболување и препорачуваат распространето препишување статинска терапија, односно дури 329 пациенти (63.8%) од испитуваната кохорта не ги исполнуваат критериумите за воведување статинска терапија (14). Иако со воведувањето инсулинската терапија кај испитуваната кохорта се намали LDL холестеролот, сепак кај значителен број пациенти со ДМ тип 2 е потребно воведување статинска терапија како примарна превенција на KB3.

Како заклучок, примената на UKPDS моделот на испитуваната кохорта од пациенти со ДМ тип 2 без KB3 и без микроалбуминурија идентификуваше намалување на средниот 10-годишен апсолутен ризик за КАБ по 6 месеци од воведувањето инсулинска терапија. Сепак, беше одреден покачен ризик ($>15\%$) и вкупен холестерол ≥ 5 mmol/l кај значителен број од пациентите (36.2%) со што се потврди неопходноста од примарна превенција на КАБ со статинска терапија кај пациенти кај кои е потребна, а не ја примаат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14 Suppl 2:S1-113.
2. Wild S, et al. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-1053.
3. The DECODE Study Group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe*. *Diabetologia* 1999;42:647-54.

4. DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405.
5. Krentz AJ. Type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: do they share common antecedents? *Br J Diabetes Vasc Dis* 2002;2:370-378.
6. Coutinho M, Gerstein H, Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-240.
7. Ulf Haq I, Ramsay LE, Pickin DM, Yeo WW, Jackson PR, Payne JN. Lipid-lowering for prevention of coronary heart disease: what policy now? *Clin Sci* 1996;91:399-413.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in people with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
9. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *Br Med J* 1998;317:703-713.
10. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
11. UKPDS Group. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36). *Br Med J* 2000;321:412-419.
12. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, Holman RR. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci* 2001;101:671-679.
13. UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study 22: Effect of age at diagnosis on diabetic tissue damage during the first 6 years of NIDDM. *Diabetes Care* 1997;20:1435-1441.
14. Expert Panel on Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.

SUMMARY

REDUCTION OF ABSOLUTE RISK FOR CORONARY ARTERY DISEASE IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS AS ASSESSED BY UKPDS MODEL 6 MONTHS AFTER INITIATION OF INSULIN TREATMENT

Ivica Smokovski¹, Antonio Georgiev², Kristina Pavlovska³, Daniela Georgieva⁴

¹Novo Nordisk Skopje

²University clinic for cardiology, Medical Faculty, Skopje

³Institute of MEA physiology and anthropology, Medical Faculty, Skopje

⁴University Clinic for Orthopedic diseases, Medical Faculty, Skopje

Objective: To assess a difference in 10-year absolute risk of coronary artery disease (CAD) in type 2 diabetes mellitus (DM) patients without CVD and microalbuminuria not using statin treatment by the system for risk assessment UKPDS prior to and 6 months after initiation of insulin treatment, and to identify the number of patients requiring statin treatment after 6 months of insulin treatment. **Material and methods:** Observational, cross-sectional study of 516 patients with DM type 2 without CVD and microalbuminuria not using statin treatment prior to and 6 months after initiation of insulin treatment. **Results:** Mean 10-year absolute risk of CAD assessed by UKPDS model after insulin treatment was significantly reduced compared to the risk before insulin treatment (15.6 ± 10.1 наспроти

$20.3 \pm 12.3\%$, $p < 0.001$). Increased risk ($>15\%$) and total cholesterol ≥ 5 mmol/l was identified in considerable number of patients ($n=187$; 36.2%) after 6 months of insulin treatment. **Conclusion:** Use of UKPDS model in the cohort of type 2 DM patients without CVD and microalbuminuria not using statin treatment, identified reduction of mean 10-year absolute risk of CAD after 6 months of insulin treatment and confirmed the need of CVD primary prevention with statin treatment in 187 patients (36.2%) of the studied cohort.

Key words: cardiovascular disease, diabetes mellitus type 2, insulin treatment, UKPDS